



medicina *intensiva*

www.elsevier.es/ medintensiva



CAPÍTULO 6

Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: Insuficiencia hepática y trasplante hepático

J.C. Montejo González^{a,*}, A. Mesejo^b y A. Bonet Saris^c

^aHospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^bHospital Clínico Universitario, Valencia, España

^cClínica Girona, Girona, España

PALABRAS CLAVE

Insuficiencia hepática;
Trasplante hepático;
Aminoácidos
ramificados;
Malnutrición

Resumen

Los pacientes con insuficiencia hepática presentan una elevada prevalencia de malnutrición. Ésta se encuentra relacionada, entre otros factores, con las alteraciones del metabolismo derivadas de la enfermedad hepática, la disminución en la ingesta de nutrientes y las alteraciones en la función digestiva.

De modo general, en los pacientes con insuficiencia hepática, el soporte metabólico-nutricional debe tener como objetivo el aporte adecuado de los requerimientos contribuyendo, al mismo tiempo, a la recuperación de los pacientes mediante el control o la reversión de las alteraciones metabólicas apreciadas. En los pacientes críticos que presentan insuficiencia hepática, los conocimientos actuales indican que ésta no parece ser un factor fundamental a la hora de considerar la pauta nutricional. Como en otros pacientes críticos, la vía de aporte de nutrientes debe ser la enteral, siempre que ello sea posible.

La composición de la fórmula nutricional debe estar adaptada a la situación de estrés metabólico. A pesar de la base fisiopatológica, clásicamente descrita por algunos autores, que considera al desbalance de aminoácidos un factor desencadenante y mantenedor de la encefalopatía, no hay datos suficientes para recomendar el empleo de soluciones “específicas” (enriquecidas en aminoácidos ramificados y pobres en aminoácidos aromáticos) como parte del soporte nutricional en los pacientes con insuficiencia hepática aguda.

En los pacientes sometidos a trasplante hepático, el aporte de nutrientes debería iniciarse de manera precoz en el postoperatorio mediante una vía de acceso transpilórica.

La prevención de las alteraciones hepáticas asociadas al soporte nutricional debe ser también considerada en diferentes situaciones clínicas.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmontejo.hdoc@salud.madrid.org (J.C. Montejo González).

SEMICYUC: Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias.

SENPE: Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral.

KEYWORDS

Liver failure;
Liver transplantation;
Branched amino acids;
Malnutrition

Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units-Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SEMICYUC-SENPE): Liver failure and transplantation

Abstract

Patients with liver failure have a high prevalence of malnutrition, which is related to metabolic abnormalities due to the liver disease, reduced nutrient intake and alterations in digestive function, among other factors.

In general, in patients with liver failure, metabolic and nutritional support should aim to provide adequate nutrient intake and, at the same time, to contribute to patients' recovery through control or reversal of metabolic alterations. In critically-ill patients with liver failure, current knowledge indicates that the organ failure is not the main factor to be considered when choosing the nutritional regimen. As in other critically-ill patients, the enteral route should be used whenever possible.

The composition of the nutritional formula should be adapted to the patient's metabolic stress. Despite the physiopathological basis classically described by some authors who consider amino acid imbalance to be a triggering factor and key element in maintaining encephalopathy, there are insufficient data to recommend "specific" solutions (branched-chain amino acid-enriched with low aromatic amino acids) as part of nutritional support in patients with acute liver failure. In patients undergoing liver transplantation, nutrient intake should be started early in the postoperative period through transpyloric access.

Prevention of the hepatic alterations associated with nutritional support should also be considered in distinct clinical scenarios.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

¿Cómo se puede cuantificar la malnutrición en el paciente con insuficiencia hepática?

La malnutrición es un hallazgo frecuente en los pacientes con insuficiencia hepática (IH). Estudios observacionales para determinar el grado de desnutrición han constatado que la malnutrición aparece incluso en las fases iniciales de la enfermedad y que es más intensa en los pacientes de mayor gravedad¹ (III). Cabe destacar que el grado de malnutrición incide de forma significativa en la mortalidad².

La etiología de la cirrosis puede condicionar también el grado de desnutrición. El alcoholismo es causa frecuente de desnutrición "per se". No obstante, la desnutrición puede presentarse también en pacientes alcohólicos en situación de abstinencia. En estudios comparativos sobre el efecto de la etiología de la cirrosis en la desnutrición se aprecia que ésta es más importante en pacientes alcohólicos que en los que presentan cirrosis de etiología viral³ (III).

El seguimiento nutricional debe realizarse mediante la valoración global subjetiva, la pérdida de la masa muscular y los valores plasmáticos de albúmina, aunque todos ellos se encuentran interferidos por las alteraciones derivadas de la hepatopatía. La aplicación de métodos más específicos de valoración nutricional muestra importantes diferencias en la definición de malnutrición según el método utilizado⁴ (III).

¿Influye el estado nutricional en la evolución y pronóstico de la insuficiencia hepática?

Estudios poblacionales indican que la malnutrición es un factor que influye en la morbimortalidad de los pacientes

con hepatopatía crónica⁵ (III). Algunos datos indican que la preservación de la masa magra corporal es importante en la evolución de los pacientes cirróticos, ya que se acompaña de menores complicaciones en la evolución^{6,7} (III).

En pacientes candidatos a trasplante hepático se considera que la malnutrición incide negativamente sobre la evolución tras el trasplante^{8,9} (III), si bien este dato es controvertido dado que también hay resultados negativos en este sentido¹⁰ (III).

¿Qué determina la elección de la vía de aporte de nutrientes en los pacientes con insuficiencia hepática?

No hay estudios controlados que comparen la nutrición enteral (NE) con la nutrición parenteral (NP) en pacientes con IH avanzada. No obstante, puede afirmarse que, al igual que en otras patologías, la NE debe ser la primera vía a considerar cuando se encuentre indicado el soporte nutricional especializado. Las varices esofágicas o gástricas y la presencia de coagulopatía son contraindicaciones habitualmente empleadas en la práctica clínica para la colocación de una sonda nasogástrica, si bien esta contraindicación no se encuentra sustentada por estudios clínicos y ha sido discutida por algunos autores¹¹ (IV). En un estudio aleatorizado para valorar la eficacia de la NE en pacientes con sangrado por varices esofágicas, no se apreció diferencia significativa de resangrado entre los pacientes con sonda de nutrición y los que recibieron nutrición por vía oral¹² (Ib). No obstante, el procedimiento se debe llevar a cabo tras valorar los riesgos y beneficios relacionados.

La nutrición parenteral debe emplearse en estos enfermos cuando: a) el tracto gastrointestinal no esté funcionando de-

bido a la presencia de hemorragia digestiva; b) la NE no sea bien tolerada; c) la NE sea insuficiente para aportar los requerimientos nutricionales, y d) exista alto riesgo de aspiración como consecuencia de las alteraciones de la conciencia relacionadas con estados avanzados de encefalopatía.

¿Qué cantidad y calidad de sustratos energéticos precisan?

El aporte nutricional debe estar condicionado por el grado de malnutrición y el tipo de patología, relacionada o no con la evolución de la IH. No hay estudios controlados que determinen el aporte de nutrientes idóneo en pacientes con IH en situación crítica. Debido a ello, habitualmente se utilizan aportes similares a otros pacientes críticos, con algunas modificaciones sugeridas por las características fisiopatológicas de la IH.

El aporte calórico total recomendado se encuentra entre 25-40 kcal/kg/día¹³⁻¹⁵ (IV).

Respecto a la distribución del aporte energético, es preciso tener en cuenta que los pacientes con IH presentan un elevado riesgo de hipoglucemia (por limitación en el almacenamiento del glucógeno y en la neoglucogénesis hepática).

No hay datos que contraindiquen el aporte de grasa dentro del soporte nutricional en los pacientes con IH. El límite de aporte lipídico recomendado es similar al de otros pacientes críticos. Los diferentes estudios clínicos revelan que la perfusión intravenosa de grasas produce tanto un aumento en los valores plasmáticos de triglicéridos como un aumento en su metabolismo y excreción. Los estudios comparativos entre los diferentes lípidos en pacientes con IH no han demostrado diferencias significativas^{16,17}. Estudios con calorimetría indirecta en IH grave muestran una disminución en la oxidación de la glucosa y un aumento en la oxidación de las grasas¹⁸ (III).

¿Cuáles deben ser las características del aporte proteico?

Clásicamente se considera que la ingesta proteica elevada puede originar encefalopatía. No obstante, algunos estudios indican que el aporte normoproteico no condiciona incremento de la encefalopatía, en tanto que la restricción proteica tiene consecuencias negativas sobre el metabolismo proteico¹⁹ (Ib). La limitación del aporte proteico no se encuentra indicada "de rutina" en estos pacientes; sólo debería considerarse en los pacientes en situación inestable y siempre condicionada por la demostración de encefalopatía relacionada con una ingesta proteica elevada.

¿Existe alguna fórmula o nutriente específico recomendado en la insuficiencia hepática?

Los mecanismos que originan un patrón de aminoácidos característico del fallo hepático, el papel desempeñado por este patrón en la aparición de la encefalopatía hepática y el efecto de los aminoácidos de cadena ramificada (AACR) sobre el recambio proteico, constituyen la base fisiopatológica para justificar el aumento del aporte de AACR en la IH.

La mayoría de los estudios con suplementos orales de AACR se ha realizado en pacientes ambulatorios con hepatopatía crónica, con el objetivo de evaluar su influencia en la evolución de la enfermedad. En general²⁰⁻²³ (Ib), (III), el empleo de AACR permite apreciar algunos efectos positivos (mejoría en la puntuación de Child, menos ingresos hospitalarios, menor encefalopatía), pero no se objetivan diferencias en la mortalidad de los pacientes. Sobre este tema se han realizado diversas revisiones^{24,25}. Los datos no son concluyentes debido a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y a la variabilidad en el tipo de nutrición empleada. Los resultados de la revisión Cochrane, basada en 11 estudios controlados que incluyeron 556 pacientes, indican que el suplemento con AACR influye positivamente en la mejoría de la encefalopatía, pero no se acompaña de otros efectos sobre la morbimortalidad²⁶ (Ia).

La indicación para administrar este tipo de soluciones a pacientes con IH es, por tanto, controvertida. Es importante, en cualquier caso, valorar el perfil de aminoácidos de la solución enriquecida en AACR que se decide administrar al paciente, dado que ésta puede ser deficitaria en otros aminoácidos y comprometer, por tanto, la eficacia nutricional del tratamiento.

Respecto a otras formulaciones, como las dietas enriquecidas con caseína o los aminoácidos de origen vegetal, los resultados de su empleo no han sido suficientemente contrastados²⁷.

¿Cuáles son las necesidades de vitaminas y oligoelementos?

Los pacientes con enfermedad hepática avanzada presentan un riesgo elevado para la deficiencia de micronutrientes. La etiología de esta situación es multifactorial, interviniendo factores como la ingesta inadecuada, el déficit de absorción digestiva y el aumento de eliminación de éstos. Los suplementos con Zn y Mg deben administrarse en la IH, sobre todo en los enfermos más graves²⁸ (III).

De acuerdo con ello, las necesidades de vitaminas (tanto hidrosolubles como liposolubles) y oligoelementos (Mg, Zn, P) parecen estar incrementadas, si bien no se han realizado estudios para concretar esta situación. Se está investigando el papel de las vitaminas D y K en la tolerancia inmunológica del injerto²⁹ (III).

¿Cómo debe ser el soporte nutricional de los pacientes con trasplante hepático?

La malnutrición no es una contraindicación para el trasplante, pero puede afectar negativamente a la evolución y al pronóstico de los pacientes trasplantados.

El soporte nutricional postoperatorio precoz, tanto por vía enteral³⁰ (Ib) como por vía parenteral³¹ (Ib), se acompaña de efectos beneficiosos en la evolución de los pacientes. En un estudio que comparó ambos métodos no se apreciaron diferencias en los parámetros estudiados³² (III).

Los requerimientos de macro y micronutrientes son similares a los recomendados para otras situaciones postoperatorias.

El empleo de farmaconutrición puede ser beneficioso en el postoperatorio inmediato. La NP con glutamina mejora la evolución de los parámetros bioquímicos hepáticos y disminuye la

estancia hospitalaria³³ (Ib). La utilización de una dieta enteral enriquecida en fitonutrientes (arginina, ω -3, nucleótidos), tanto antes como después del trasplante, se acompaña de mejor mantenimiento en la reserva proteica y menor incidencia de complicaciones infecciosas en el postoperatorio³⁴ (III). La administración de una mezcla de prebióticos y probióticos, conjuntamente con NE en el postoperatorio del trasplante, puede reducir las complicaciones infecciosas³⁵ (Ib).

¿Cómo puede prevenirse la hepatopatía asociada al soporte nutricional?

La colestasis asociada a la NP es una grave complicación que ocurre en pacientes pediátricos tratados con NP de larga duración y que puede ser indicación de trasplante intestinal. La limitación del aporte lipídico procedente de perfusiones basadas en aceite de soja (menos de 1 g/kg/día) puede contribuir a disminuir las cifras de bilirrubina sérica³⁶ (III). El empleo de soluciones lipídicas que contienen aceite de pescado ha mostrado resultados positivos en la prevención de dichas alteraciones^{37,38} (Ib), (III).

Los principales factores para el desarrollo de hepatopatía en pacientes adultos críticos con soporte nutricional son el aporte energético elevado (> 25 kcal/kg/día) y la presencia de sepsis³⁹ (III). De acuerdo con ello, el control de ambas situaciones sería fundamental en la prevención de la hepatopatía secundaria al soporte nutricional. Los estudios realizados con emulsiones lipídicas que contienen ácidos grasos ω -3 (aceite de pescado) han permitido también apreciar resultados favorables en la prevención o reversión de las alteraciones hepáticas secundarias a la NP⁴⁰⁻⁴² (Ib), (IIa).

Recomendaciones

- Se recomienda un aporte calórico de 25-40 kcal/kg/día (C).
- El aporte energético debe ser mixto (hidratos de carbono/grasas) (C). No hay contraindicación para la administración intravenosa de emulsiones lipídicas, aunque se recomienda que el aporte no sea superior a 1 g/kg/día (C).
- En pacientes con alto estrés metabólico, la restricción del aporte proteico no está indicada de forma rutinaria (C). No se recomienda el empleo habitual de dietas enriquecidas en aminoácidos ramificados en los pacientes que requieran nutrición enteral. Dichas dietas pueden ser utilizadas si los pacientes desarrollan encefalopatía durante el curso de la nutrición enteral (C).
- Debe incrementarse el aporte de vitaminas y de oligoelementos (especialmente Zn, Mg y P) (C).
- En los pacientes con trasplante hepático debe realizarse un soporte nutricional precoz en el postoperatorio del trasplante, preferentemente por vía enteral y mediante acceso transpilórico (B).
- En los pacientes con trasplante hepático, los requerimientos de macronutrientes son similares a los de otras situaciones en el postoperatorio inmediato. Deben monitorizarse los valores de P, Mg y Zn (B).
- Se recomienda el empleo de emulsiones lipídicas que contengan ácidos grasos ω -3 (aceite de pescado) en los pacientes que presenten alteraciones hepáticas durante el curso de la nutrición parenteral (B).

Conflicto de intereses

Los autores declaran haber participado en actividades financiadas por la industria farmacéutica dedicada a la comercialización de productos nutricionales (estudios clínicos, programas educacionales y asistencia a eventos científicos). Ninguna industria farmacéutica ha participado en la elaboración, discusión, redacción y establecimiento de evidencias en ninguna de las fases de este artículo.

Bibliografía

1. Ferreira LG, Anastácio LR, Lima AS, Correia MI. Assessment of nutritional status of patients waiting for liver transplantation. *Clin Transplant*. 2011;25:248-54.
2. Mendenhall CL, Tosch T, Weesner RE, García-Pont P, Goldberg SJ, Kiernan T, et al. VA cooperative study on alcoholic hepatitis. II: prognostic significance of protein-calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr*. 1986;43:213-8.
3. Caly WR, Strauss E, Carrilho FJ, Laudanna AA. Different degrees of malnutrition and immunological alterations according to the aetiology of cirrhosis: a prospective and sequential study. *Nutr J*. 2003;2:10.
4. Alvares-da-Silva MR, Reverbel da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition*. 2005;21:113-7.
5. Sam J, Nguyen GC. Protein-calorie malnutrition as a prognostic indicator of mortality among patients hospitalized with cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int*. 2009;29:1396-402.
6. Kotoh K, Nakamura M, Fukushima M, Matsuzaki C, Enjoji M, Sakai H, et al. High relative fat-free mass is important for maintaining serum albumin levels in patients with compensated liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2005;11:1356-60.
7. Mendenhall C, Fobelle GA, Gartside P, Moritz T. Relationship of protein-calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a re-examination of data from two Veteran Administration Cooperative studies. *Alcohol Clin Exp Res*. 1995;19:635-41.
8. Selberg O, Böttcher J, Tusch G, Pichlmayr R, Henkel E, Müller MJ. Identification of high- and low-risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. *Hepatology*. 1997;25:652-7.
9. Merli M, Giusto M, Gentili F, Novelli G, Ferretti G, Riggio O, et al. Nutritional status: its influence on the outcome of patients undergoing liver transplantation. *Liver Int*. 2010;30:208-14.
10. Shahid M, Johnson J, Nightingale P, Neuberger J. Nutritional markers in liver allograft recipients. *Transplantation*. 2005;79:359-62.
11. Crippin JS. Is tube feeding an option in patients with liver disease? *Nutr Clin Pract*. 2006;21:296-8.
12. De Ledinghen V, Beau P, Mannant PR, Borderie C, Ripault MP, Silvain C, et al. Early feeding or enteral nutrition in patients with cirrhosis after bleeding from esophageal varices? A randomized controlled study. *Dig Dis Sci*. 1997;42:536-41.
13. O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ. Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2010;51:307-28.
14. Plauth M, Cabré E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, et al; DGEM (German Society for Nutritional Medicine); ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr*. 2006;25:285-94.

15. Plauth M, Cabré E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schütz T, et al; ESPEN. Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology. *Clin Nutr.* 2009;28:436-44.
16. Druml W, Fisecher M, Pidlich J, Lenz K. Fat elimination in chronic hepatic failure: long-chain vs medium-chain triglycerides. *Am J Clin Nutr.* 1995;61:812-7.
17. Druml W, Fischer M, Ratheiser K. Use of intravenous lipids in critically ill patients with sepsis without and with hepatic failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1998;22:217-23.
18. Fan CL, Wu YJ, Duan ZP, Zhang B, Dong PL, Ding HG. Resting energy expenditure and glucose, protein and fat oxidation in severe chronic virus hepatitis B patients. *World J Gastroenterol.* 2008;14:4365-9.
19. Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, Sabín P, Sanpedro F, Castro F, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol.* 2004;41:38-43.
20. Kawamura E, Habu D, Morikawa H, Enomoto M, Kawabe J, Tamori A, et al. A randomized pilot trial of oral branched-chain amino acids in early cirrhosis: validation using prognostic markers for pre-liver transplant status. *Liver Transpl.* 2009;15:790-7.
21. Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C, Loguercio C, et al; Italian BCAA Study Group. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology.* 2003;124:1792-801.
22. Horst D, Grace ND, Conn HO, Schiff E, Schenker S, Viteri A, et al. Comparison of dietary protein with an oral branched-chain enriched amino acid supplement in chronic portal-systemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Hepatology.* 1984;4:279-87.
23. Poon RT, Yu WC, Fan ST, Wong J. Long-term oral branched chain amino acids in patients undergoing chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:779-88.
24. Khanna S, Gopalan S. Role of branched-chain amino acids in liver disease: the evidence for and against. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007;10:297-303.
25. Schulz GJ, Campos AC, Coelho JC. The role of nutrition in hepatic encephalopathy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11:275-80.
26. Als-Nielsen B, Koretz RL, Kjaergard LL, Gluud C. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2003;CD001939.
27. Gheorghe L, Iacob R, Vădan R, Iacob S, Gheorghe C. Improvement of hepatic encephalopathy using a modified high-calorie high-protein diet. *Rom J Gastroenterol.* 2005;14:231-8.
28. Marchesini G, Fabbri A, Bianchi G, Brizi M, Zoli M. Zinc supplementation and amino acid-nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology.* 1996;23:1084-92.
29. Bitetto D, Fabris C, Falletti E, Fornasiero E, Fumolo E, Fontanini E, et al. Vitamin D and the risk of acute allograft rejection following human liver transplantation. *Liver Int.* 2010;30:417-44.
30. Hasse JM, Blue LS, Liepa GU, Goldstein RM, Jennings LW, Mor E, et al. Early enteral nutrition support in patients undergoing liver transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1995;19:437-43.
31. Reilly J, Mehta R, Teperman L, Cemaj S, Tzakis A, Yanaga K, et al. Nutritional support after liver transplantation: a randomized prospective study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1990;14:386-91.
32. Wicks C, Somasundaram S, Bjarnason I, Menzies IS, Routley D, Potter D, et al. Comparison of enteral feeding and total parenteral nutrition after liver transplantation. *Lancet.* 1994;344:837-40.
33. Qiu Y, Zhu X, Wang W, Xu Q, Ding Y. Nutrition support with glutamine dipeptide in patients undergoing liver transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41:4232-7.
34. Plank LD, McCall JL, Gane EJ, Rafique M, Gillanders LK, McIlroy K, et al. Pre- and postoperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a pilot study of safety and efficacy. *Clin Nutr.* 2005;24:288-96.
35. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Schiller RA, Langrehr JM, Jonas S, et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation: a randomized, double-blind trial. *Am J Transplant.* 2005;5:125-30.
36. Colomb V, Jobert-Giraud A, Lacaille F, Goulet O, Fournet JC, Fickou C. Role of lipid emulsions in cholestasis associated with long-term parenteral nutrition in children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2000;24:345-50.
37. Goulet O, Antébi H, Wolf C, Talbotec C, Alcindor LG, Corriol O, et al. A new intravenous fat emulsion containing soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a single-center, double-blind randomized study on efficacy and safety in pediatric patients receiving home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34:485-95.
38. Puder M, Valim C, Meisel JA, Le HD, De Meijer VE, Robinson EM, et al. Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. *Ann Surg.* 2009;250:395-402.
39. Grau T, Bonet A, Rubio M, Mateo D, Farré M, Acosta JA, et al; Working Group on Nutrition and Metabolism of the Spanish Society of Critical Care. Liver dysfunction associated with artificial nutrition in critically ill patients. *Crit Care.* 2007;11:R10.
40. Mertes N, Grimm H, Fürst P, Stehle P. Safety and efficacy of a new parenteral lipid emulsion (SMOFlipid) in surgical patients: a randomized, double-blind, multicenter study. *Ann Nutr Metab.* 2006;50:253-9.
41. Antebi H, Mansoor O, Ferrier C, Tétégan M, Morvan C, Rangaraj J, et al. Liver function and plasma antioxidant status in intensive care unit patients requiring total parenteral nutrition: comparison of 2 fat emulsions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004;28:142-8.
42. Piper SN, Schade I, Beschmann RB, Maleck WH, Boldt J, Röhm KD. Hepatocellular integrity after parenteral nutrition: comparison of a fish-oil-containing lipid emulsion with an olive-soybean oil-based lipid emulsion. *Eur J Anaesthesiol.* 2009;26:1076-82.